

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

VOORSPELLING VAN BLOOTSTELLING VAN ZUIGELINGEN AAN DOXORUBICINE EN PACLITAXEL VIA BORSTVOEDING MET BEHULP VAN EEN FYSIOLOGISCH GEBASEERD FARMACOKINETISCH MODEL

Auteur **Paola Mian**

Chemotherapie tijdens of na de zwangerschap komt bij ongeveer 40% van de vrouwen met kanker voor. Door gebrek aan kennis over blootstelling van zuigelingen via borstvoeding wordt vaak geadviseerd deze te stoppen tijdens behandeling. Toch biedt borstvoeding belangrijke voordelen voor moeder en kind, waardoor een nauwkeurige inschatting van risico's essentieel is.

Deze studie beoogde de systemische en lokale (intestinale) blootstelling van zuigelingen aan paclitaxel en doxorubicine te voorspellen na inname van moedermelk die deze cytostatica bevat. Dit werd gedaan met behulp van een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch (PBPK) model, inclusief worst case scenario's, om klinische besluitvorming rondom borstvoeding tijdens chemotherapie te ondersteunen.

Bestaande PBPK-modellen voor intraveneus paclitaxel en doxorubicine werden uitgebreid met orale absorptiecomponenten om blootstelling bij zuigelingen te simuleren. Hierbij werden scenario's gemodelleerd met maximale absorptie en blootstelling, inclusief variaties in intestinale permeabiliteit, pH, transittijd, enzymmatuuratie en co-administratie van voedsel. Simulaties omvatten 500 virtuele zuigelingen (0-1 jaar) en hielden rekening met de dagelijkse melkconsumptie.

PBPK-simulaties tonen aan dat de systemische blootstelling van zuigelingen via borstvoeding zeer laag is. De maximale plasmaconcentraties bedroegen 3,48 nM voor paclitaxel en 0,74 nM voor doxorubicine (< 2% van therapeutische niveaus), ruim onder de in vitro cytotoxische drempels. In het darmweefsel werden

echter aanzienlijk hogere concentraties voorspeld (tot 1,0 μM voor paclitaxel en 140 μM voor doxorubicine), wat wijst op een risico op lokale gastro-intestinale toxiciteit. Het tijdelijk staken van borstvoeding verlaagde de blootstelling aanzienlijk: drie dagen melk weggooien reduceerde de systemische blootstelling met > 90% en de intestinale met > 80%. Voor paclitaxel volstondden 4-6 dagen, terwijl voor doxorubicine 10-13 dagen nodig waren om onder cytotoxische niveaus te blijven. PBPK-modellering toont aan dat systemische blootstelling van zuigelingen aan paclitaxel en doxorubicine via borstvoeding waarschijnlijk verwaarloosbaar is. De belangrijkste risico's betreffen lokale gastro-intestinale effecten, vooral bij zuigelingen < 3 maanden door onvolgroeide klaringmechanismen. Gepersonaliseerde strategieën, zoals het tijdelijk weggooien van moedermelk, kunnen het risico aanzienlijk verlagen en mogelijk de noodzaak tot volledige borstvoedingsstop verminderen. Verdere klinische observaties zijn echter noodzakelijk om deze voorspellingen te valideren. ■

- Damoiseaux D, Amant F, Beijnen JH, Barnett S, Veal GJ, Huijtema ADR, Dorlo TPC. Physiologically-based pharmacokinetic model to predict doxorubicin and paclitaxel exposure in infants through breast milk. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2023 Dec;12(12):1931-1944. doi: 10.1002/psp4.13043.

Citeer als: Mian P. Voorspelling van blootstelling van zuigelingen aan doxorubicine en paclitaxel via borstvoeding met behulp van een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2026;11:e1790.